

全国佝偻病防治科研论文资料汇编

佝偻病防治专辑

050180F222J

上 册



全国佝偻病防治科研协作组

全国佝偻病防治科研论文资料汇编

佝偻病防治专辑

主 编

关 庆 润

副 主 编

沈 时 霖

周 曰 庠

颖 超

编 辑 委 员

马 贤 才	王 其 昌	叶 培	孙 大 中	包 同 敏
阎 田 玉	刘 峰 岚	庞 尔 惠	吴 炳 楷	李 幼 范
李 发 宽	<u>李 梦 初</u>	李 静 茹	张 凤 翔	张 仲 簏
张 道 真	单 年 荣	范 希 圣	居 庸 海	郑 惠 连
赵 含 章	赵 悦 华	赵 祥 文	俞 天 琛	逯 志 超
段 佩 兰	秦 晚 琛	韩 跃 远	高 善 琛	贾 霁 光
徐 文 鼎	徐 田 芝	郭 淑 华	郭 鸿 才	龚 兆 庆
傅 汝 仁	甄 进 稳	潘 玉 芹	樊 培 禄	

以上均以姓氏笔画为序)

前 言

全国佝偻病防治科研协作组自一九七七年成立以来，制订了小儿佝偻病研究计划，统一了诊断标准和普查防治方案。各省、市、自治区协作组在各级领导部门的关怀支持下，在老一辈儿科专家和广大儿科医疗、保健工作者的辛勤努力下，做了大量的防治和科研工作，取得了非常可喜的成果，使患病率不断下降，重症病例基本得到了控制。

通过大规模的普查工作，基本摸清了各地区的患病率和发病特点。对发病因素、临床表现、早期诊断、X线和实验室检查方法和技术等方面有了新的认识和新的进展。经过反复实践，总结出了“系统管理、综合防治，因地制宜、早防早治”的有效防治方法和措施，对开展大面积防治工作也积累了许多好的经验。通过动物实验和临床研究，对佝偻病的发病机理、病理改变、免疫功能、与其它疾病的关系、有效中草药的筛选等理论和实际问题，做了较为深入地研究。同时对先天性佝偻病、晚发性佝偻病、难治性佝偻病及亚临床型佝偻病的诊断和防治也进行了探讨。不断为佝偻病防治工作提供了科学依据，也给围生期保健提出了新的课题和宝贵资料。

为了总结经验、交流情况，进一步深入开展佝偻病的防治和科研工作，我们将各地区征集的有关论文二百余篇进行汇编，并辑录了关于维生素D研究进展、国外佝偻病防治概况等专题综述，以及历次全国佝偻病防治科研协作组会议和北、中、南各片会议的纪要、诊断标准、防治方案等资料，供广大儿科医疗、保健人员工作和学习参考。

本书的编辑和刊出，得到了全国各省、市自治区卫生领导部门的关心和支持，特别是大庆市卫生局给予了积极的赞助，对此表示深切地感谢。

由于受到篇幅的限制，未能将所收集的论文资料全部刊出，同时对汇编的材料在文字和图表上进行了精减，参考文献也一并从略，对此请作者、读者鉴谅。另外由于编者水平和条件所限，选编失当或挂一漏万，以及书中错误之处，敬请批评指正。

编 者

一九八四年五月

目 录

(上册)

专 题 综 述

维生素D的基础与临床	(1)
1α -OH- D_3 的代谢及作用机制	(9)
钙调素与钙离子在调节细胞功能中的作用	(14)
欧美及日本预防维生素 D 缺乏性佝偻病的历史与现状	(16)
佝偻病分类的若干问题	(19)

普 查 部 分

我国小儿佝偻病普查概况	(25)
北京市小儿佝偻病秋春两次普查总结	(27)
北京市城区三岁以内小儿春季佝偻病普查	(28)
北京市农村婴幼儿佝偻病发病调查	(29)
天津市 3444 例三岁以下小儿佝偻病患病情普查	(30)
407 例三岁以下小儿佝偻病调查	(32)
黑龙江省佝偻病秋春两次普查总结	(34)
黑河地区婴幼儿佝偻病普查报告	(37)
大庆市在托儿童佝偻病发病调查	(39)
齐齐哈尔市小儿佝偻病普查结果分析	(39)
吉林和龙县婴幼儿佝偻病普查总结	(40)
辽宁省 8998 例婴幼儿佝偻病调查	(41)
沈阳市 1340 例婴幼儿佝偻病调查	(44)
内蒙古自治区儿童佝偻病调查汇总报告	(45)
内蒙古东旗牧区蒙族儿童佝偻病调查分析	(51)
内蒙古哲里木盟科尔沁左翼后旗蒙、汉族儿童佝偻病患病情况调查分析	(54)
内蒙包头市农区儿童佝偻病普查报告	(54)
内蒙昭盟山老区儿童佝偻病调查报告	(55)
内蒙牙克石林区儿童佝偻病普查报告	(55)
新疆儿童佝偻病的普查	(56)
乌鲁木齐市儿童佝偻病普查总结	(60)
1979 年冬季住院患儿佝偻病普查小结	(62)
新疆可可托海矿区小儿佝偻病调查报告	(64)

青海西宁地区 414 例三岁以下小儿佝偻病调查	(65)
甘肃酒泉县 405 名儿童佝偻病普查总结	(68)
银川市托儿机构佝偻病调查报告	(69)
陕西省 1979 年佝偻病普查资料汇总	(73)
山西省佝偻病发病情况探讨	(76)
山西婴儿佝偻病患病率升降监测	(79)
河北省五个农村地区小儿佝偻病调查报告	(81)
石家庄市 1761 例婴幼儿的佝偻病调查	(85)
济南市佝偻病发病情况的普查	(88)
青岛市小儿佝偻病 887 例调查报告	(89)
济宁市小儿佝偻病调查初步报告	(91)
上海市 1978 年二次普查概况	(92)
上海市部份郊区婴幼儿佝偻病普查小结	(95)
1981 年上海市婴幼儿佝偻病发病情况调查	(96)
河南小儿佝偻病 1534 例调查分析	(99)
南京地区佝偻病普查 7,795 例分析报告	(101)
江苏如东县小儿佝偻病调查报告	(104)
儿保门诊三岁以下儿童佝偻病调查	(107)
安徽省铜陵市婴幼儿佝偻病发病情况调查	(108)
杭州郊县 882 名婴幼儿佝偻病发病情况调查	(111)
浙江省丽水县佝偻病调查小结	(113)
武汉市 1978 年春、秋两季佝偻病普查资料分析	(114)
武汉市 1983 年春季佝偻病普查资料分析	(117)
湖北宜昌地区婴幼儿佝偻病调查报告	(119)
湖北省江陵县佝偻病患病分析	(120)
南昌地区 6095 名婴幼儿佝偻病调查分析	(121)
南昌地区先天性佝偻病、新生儿及婴幼儿佝偻病调查报告	(126)
昆明市三岁以下儿童佝偻病普查工作总结	(129)
云南云冶托儿所 120 例婴幼儿佝偻病调查	(133)
云南文山地区佝偻病普查小结	(134)
云南省大理地区儿童佝偻病调查报告	(135)
四川省四个地区婴幼儿佝偻病普查工作资料汇总	(136)
成都市婴幼儿佝偻病两次普查报告	(140)
重庆市婴幼儿佝偻病普查报告 (两次对比)	(141)
泸州市小儿佝偻病普查总结	(144)
贵州省三岁以下儿童佝偻病普查总结	(145)
200 名三岁以下儿童佝偻病普查报告	(150)
广西春秋两季 12,190 名婴幼儿佝偻病调查报告	(151)
湛江市佝偻病普查 571 例小结	(154)

防 治 部 分

佝偻病的预防措施探讨	(157)
维生素 D ₂ 糖丸预防佝偻病 681 例总结	(160)
维生素 D 糖丸预防佝偻病阶段总结	(161)
维生素 D 糖丸预防佝偻病 82 例分析	(162)
维生素 D ₃ 突击治疗佝偻病 70 例疗效观察	(163)
3294 例三岁以下小儿佝偻病防治总结	(164)
佝偻病防治小结	(164)
微型胶囊维生素 D ₂ 预防佝偻病效果观察	(165)
不同剂量维生素 D ₂ 对佝偻病突击疗法效果的观察	(168)
不同剂量维生素 D 预防佝偻病效果分析	(171)
980 例佝偻病治疗效果观察	(173)
维生素 D ₂ 一次投药法对佝偻病防治效果的观察	(176)
佝偻病大面积防治的效果观察	(178)
佝偻病的预防效果观察	(180)
维生素 D ₂ 糖丸预防佝偻病的效果观察	(181)
大庆市小儿佝偻病预防效果的观察	(183)
维生素 D ₂ 20 万与 40 万单位对佝偻病预防效果的观察	(184)
大剂量维生素 D ₂ 短程投药法对佝偻病防治效果观察	(186)
不同诊断方法与不同统计方法对佝偻病防治效果判定的分析	(188)
维生素 D ₂ 80 万单位一次投药法预防佝偻病的效果观察分析	(191)
佝偻病早期预防的效果观察	(192)
维丁饼干预防佝偻病的效果观察	(194)
从围产期开始预防小儿佝偻病——附 72 例预防效果的观察	(195)
VD 注射预防营养缺乏性佝偻病效果观察	(197)
维生素 D ₃ 预防先天性佝偻病 203 例效果观察	(198)
口服维生素 D 预防小儿佝偻病效果观察	(199)
儿童佝偻病防治试点总结	(201)
肌注维生素 D ₂ 防治小儿佝偻病疗效观察	(202)
377 例佝偻病住院患者的调查及治疗小结	(203)
城市保健地段开展防治小儿佝偻病效果观察	(204)
维生素 D ₂ 和 D ₃ 对小儿佝偻病的疗效观察	(207)
575 例小儿佝偻病防治效果的观察	(208)
小儿佝偻病 207 例防治研究初步报告	(210)
上海市佝偻病发病特点及其防治	(211)
维生素 D ₂ 、D ₃ 微型胶囊预防婴儿营养性佝偻病效果观察	(213)
应用不同制剂维生素 D ₃ 预防新生儿佝偻病 160 例效果观察	(214)
新生儿肌注维生素 D ₃ 预防佝偻病临床观察	(216)

不同剂量维生素 D ₃ 治疗佝偻病观察	(219)
维生素 D 肌注预防小儿佝偻病的效果观察	(220)
60 万单位 D ₃ 一剂疗法的效果观察	(222)
不同剂量维生素 D ₃ 治疗佝偻病疗效观察	(224)
肌注 VD ₃ 预防佝偻病的探讨	(226)
大剂量 VD ₃ 肌注不用钙剂 2518 例总结	(227)
瑞金县小儿佝偻病防治效果观察	(228)
农村小儿佝偻病 269 例疗效观察	(231)
佝偻病治疗与预防的临床效果观察	(232)
469 例佝偻病治疗效果观察	(233)
维生素 D ₃ 突击治疗佝偻病效果观察	(234)
中西医结合治疗佝偻病 108 例的疗效观察	(235)
中医对佝偻病辨证施治 107 例临床观察	(237)
中西医结合治疗小儿佝偻病的探讨	(240)

临 床 部 分

活动性佝偻病合并急性肺炎的初步分析	(244)
佝偻病与支气管肺炎	(244)
婴幼儿肺炎与钙磷代谢	(245)
钙磷代谢紊乱对小叶肺炎的影响和与佝偻病的关系	(248)
佝偻病肺炎患者的临床对照观察	(249)
佝偻病对肺炎的影响 331 例分析	(250)
佝偻病与营养性贫血的患病关系	(252)
佝偻病与营养性贫血患病关系的调查	(253)
189 例低体重儿营养性佝偻病分析	(254)
130 例佝偻病临床初步分析	(255)
婴儿早期佝偻病 252 例临床分析	(257)
388 例佝偻病临床分析	(258)
88 例佝偻病临床分析	(261)
有关佝偻病的几个问题	(262)
佝偻病 177 例临床分析	(264)
南方小儿佝偻病 100 例临床分析	(267)
乒乓头与佝偻病关系的系统观察	(269)
41 例鸡胸的初步分析	(272)
对颅骨软化的观察和认识	(274)
有关亚临床型佝偻病诊断问题的探讨	(275)
亚临床型佝偻病的探讨	(277)
先天性佝偻病发病情况探讨	(280)
新生儿先天性佝偻病调查分析	(285)

先天性佝偻病的研究	(289)
关于先天性佝偻病 X 线表现的探讨	(293)
374 例新生儿佝偻病患病率的探讨	(294)
新生儿佝偻病 54 例随访分析	(296)
先天性佝偻病调查分析	(298)
先天性佝偻病	(300)
晚发型佝偻病	(301)
对儿童期佝偻病的探讨	(303)
抗维生素 D 性佝偻病的诊断与治疗 (附 19 例报告)	(307)
维生素 D 依赖性佝偻病一例报告	(311)
遗传性低磷血症性佝偻病一例报导	(312)
肾性佝偻病两例报告	(313)
家族性低血磷性抗维生素 D 佝偻病	(316)
家族性低血磷抗 D 佝偻病——12 例分析	(317)
抗维生素 D 佝偻病 (附 2 例肾小管酸中毒佝偻病)	(319)
婴幼儿维生素 D 缺乏性低钙血症 50 例	(320)
恶性型石骨症合并佝偻病一例	(323)
佝偻病与软骨营养障碍 (早期) 的鉴别 (附软骨营养障碍一例报导)	(325)
七例婴幼儿维生素 D ₂ 中毒和一例中毒死亡的报告	(327)
维生素 D 中毒一例报告	(331)
维生素 D 中毒一例报告	(333)

(下册)

诊 断 部 分

维生素 D 缺乏性佝偻病诊断方法的探讨	(335)
佝偻病早期诊断指标的临床探讨	(336)
佝偻病诊断标准的探讨	(337)
佝偻病简易诊断标准的探讨	(340)
婴幼儿佝偻病的临床表现对早期诊断的意义	(343)
婴幼儿维生素 D 缺乏性佝偻病诊断问题的探讨	(344)
关于佝偻病诊断治疗的一些意见	(348)
南方片佝偻病的简易诊断标准	(350)
佝偻病简易诊治标准的探讨	(351)
维生素 D 缺乏性佝偻病诊断方法的探讨及发病因素调查	(355)
活动性佝偻病放射生化诊断指标与临床的关系	(359)
X 线腕骨像对佝偻病诊断临床价值 (附 93 例腕骨像分析)	(360)
佝偻病 X 线研究	(362)
婴幼儿佝偻病 X 线普查总结	(363)

激期佝偻病患儿治疗过程中 X 线动态观察	(366)
小儿佝偻病 960 例钼靶 X 线征相分析	(369)
佝偻病钼靶 X 线诊断分期标准的初步意见	(373)
济南地区 132 例正常婴幼儿尺桡骨远端钼靶 X 线观察	(375)
济南地区 650 例婴幼儿佝偻病钼靶 X 线分析	(380)
婴幼儿营养性佝偻病钼靶 X 线诊断	(384)
对婴儿和儿童正常尺桡骨远端和早期佝偻病 X 线表现的观察	(386)
婴儿正常腕部 X 线表现 (附 104 例分析)	(389)
婴儿初期佝偻病腕部 X 线表现 (附 256 例分析)	(390)
婴幼儿佝偻病的软 X 线诊断	(391)
婴幼儿佝偻病临床与软 X 线诊断价值的探讨及动态观察	(394)
161 例健康乳幼儿左腕 X 光片分析	(396)
佝偻病腕部 X 光改变的观察和探讨	(400)
广西佝偻病 X 线表现的调查	(403)
佝偻病不同角度腕骨摄片误差探讨	(407)
投照因素对婴幼儿腕部 X 线相的影响	(409)
从解剖学角度去评价尺骨远端几个 X 线征象的意义	(410)
佝偻病患儿 240 例血清钙、磷、硷性磷酸酶测定的观察	(411)
2431 例三岁以下无佝偻病儿童血清无机磷、钙、硷性磷酸酶超微量测定结果	(413)
血钙、磷及硷性磷酸酶对佝偻病的诊断意义	(414)
耳垂血微量法钙、磷、硷性磷酸酶测定对小儿佝偻病诊断价值的观察	(415)
新生儿脐血钙、磷和硷性磷酸酶的检查结果	(417)
正常儿童及成人血清钙、磷、硷性磷酸酶水平观察	(418)
用甲基麝香草酚兰试剂测定血钙的比色法	(422)
无机磷测定	(424)
血清硷性磷酸酶微量测定法 (以磷酸麝香草酚酞铵盐为基质)	(426)
佝偻病血清生化超微量检查质量控制	(428)
儿童及青少年微量血清无机磷常值测定	(429)
学龄前儿童血清硷性磷酸酶与季节的关系	(432)
改良微量血清硷性磷酸酶快速测定法	(434)
血清钙邻甲酚酞络合剂直接比色法	(439)
血清无机磷微量直接测定法	(441)
血清硷性磷酸酶微量测定法	(442)
尿钙定性检查及婴儿佝偻病早期诊断的探讨	(445)
婴幼儿血液环磷酸腺苷 (cAMP) 浓度正常值的探讨	(447)
学龄前儿童血液 cAMP 的常值测定	(449)
血液 cAMP 浓度测定对婴幼儿营养性佝偻病诊断价值的研究	(450)
鸡血液 cAMP 浓度测定对佝偻病诊断价值的研究	(452)
应用电子计算机诊断小儿营养性佝偻病的探索	(453)

基 础 部 分

佝偻病儿体液免疫功能的动态观察	(461)
佝偻病与免疫功能的关系	(462)
佝偻病各病期免疫功能的变化	(463)
佝偻病儿与免疫功能	(468)
小儿佝偻病的免疫状态观察	(470)
佝偻病儿童的免疫状态观察	(474)
佝偻病免疫功能状态初步观察 (附免疫功能微量测定法)	(477)
佝偻病活动期的简易诊断标准及免疫功能观察	(481)
佝偻病的免疫功能状态	(483)
佝偻病与植物神经的关系	(486)
乙型肝炎表面抗原与佝偻病以及血清碱性磷酸酶的关系	(487)
佝偻病与钙、镁	(488)
佝偻病和微量元素铜、锌	(492)
头发微量元素含量与婴幼儿佝偻病的临床意义探讨	(496)
苍术是否含维生素 A 和 D 的探讨	(499)
微型胶囊及普通片剂维生素 D ₂ 放置一年后之生物活性对比	(500)
维生素 D ₂ 注射液不同年限产品的药效观察	(503)
肌注大量维生素 D 不用钙剂临床与实验观察	(504)
再论大剂量维生素 D ₃ 不用钙剂的投药方法 (附 10 例正常人维生素 D ₃ 投药 前后血清钙、磷水平动态观察)	(505)
日照与维生素 D ₃ 治疗佝偻病的动态观察	(506)
铜川市区大气中烟尘含量与佝偻病发病关系的初步分析	(507)
婴幼儿佝偻病与大米、玉米主食的关系研究	(512)
雏鸡不同发育期血清钙磷及碱性磷酸酶的测定	(515)
鸡佝偻病实验小结	(516)
鸡实验性佝偻病 X 线观察的初步报告	(517)
鸡雏实验性佝偻病早期 X 线病理对照分析	(520)
骨标本研究中采用软 X 线照相的初步报导	(525)
先天性佝偻病动物实验研究	(524)
维生素 D ₂ 不同投药方法对实验性佝偻病防治效果观察	(525)
改良维生素 D 缺乏饲料对佝偻病模型制造的研究	(526)
佝偻病动物模型预备试验初步报告	(527)
中草药对佝偻病鸡的疗效观察	(531)
中药治疗佝偻病白鼠及其机制的探讨	(532)
中药对鸡雏实验性佝偻病预防和治疗作用的观察研究	(534)

经验介绍

佝偻病防治五年小结	(536)
在工厂托儿所开展佝偻病预防工作的体会	(540)
佝偻病防治工作中的点滴体会	(542)
佝偻病防治工作小结	(543)
降低佝偻病发病率的体会	(544)
防治小儿佝偻病四年总结	(548)
河南省儿保试点小儿佝偻病防治科研总结	(551)
泸州市小儿佝偻病三年防治工作总结	(555)
山西省三年来防治佝偻病情况	(557)

附录

全国佝偻病防治科研协作组会议纪要	(561)
中华人民共和国卫生部转发“全国佝偻病防治科研协作组第二次会议纪要”的通知	(563)
全国佝偻病防治科研协作组第二次会议纪要	(564)
附一 佝偻病诊断标准	(567)
附二 关于先天性佝偻病诊断、防治的初步意见	(569)
附三 佝偻病的药物防治方案	(569)
附四 小儿佝偻病研究计划 (1980~1983 年)	(570)
全国佝偻病防治科研协作组北片会议纪要	(572)
全国佝偻病防治科研协作组北片第二次会议纪要	(573)
全国佝偻病防治科研协作组中片第二次会议纪要	(577)
全国佝偻病防治科研协作组南片会议纪要	(580)

专 题 综 述

维生素 D 的基础与临床

关庆润·谢英志·洪凤阳 综述

早在 1919 年 Mellanby 从鲑鱼的肝油中发现了维生素 D, 1936 年 Windaus 等确定了它的化学结构。与此同时在临床上应用维生素 D 治疗佝偻病也取得了良好的效果, 从而认为维生素 D 的临床研究已经完成了。几十年来对维生素 D 的研究几乎处于停滞状态。但在临床上还有很多不能解释的问题。如为什么对某些佝偻病患者投给大剂量的维生素 D 后仍然得不到治愈? 为什么慢性重症肾脏病患者常患有骨质软化症? 为什么维生素 D 对这类患者不能在小肠促进钙的吸收?

进入六十年代维生素 D 的研究工作又出现了新的飞跃。美国 Wisconsin 大学的 Hector、F. Deluca 怀着下面的疑问: 一、在试管内加入维生素 D 时, 完全不出现生理作用; 二、投给维生素 D 时, 到出现其生理作用, 需要一段时间(经口给药时, 需 20~22 小时, 静脉注射需要 8~10 小时)。对此, 他提出了维生素 D 在体内到出现其生理作用之前, 可能发生某些分子结构上变化的假说而进行了研究工作。

1966 年于 Deluca 研究室成功的合成了可供追踪维生素 D 代谢研究的高比放射能活性的氚标记的维生素 D。1967 年 Deluca 等发现给缺乏维生素 D 的大白鼠静脉注射维生素 D₁₀ 单位以后, 维生素 D 对小肠钙的吸收不是立即发挥作用, 而是在给药后 10~12 小时。后来在给大白鼠静脉注射氚标记维生素 D₃ 的同时, 检查小肠放射性物质的出现时间, 结果证明放射物质几乎立刻达到小肠, 说明这段时间不是维生素 D 到达小肠所需要的时间, 认为可能是维生素 D 在体内代谢所需要的时间。

1971 年美国的 Deluca、Norman 及英国的 Kodicek 三个学派证实了调节钙代谢的生物学作用不是维生素 D 本身, 而是维生素 D 在体内代谢成为 $1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 才发挥它的作用。在研究中又进一步证实了 $1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 在血中及细胞内的运输方式及其在细胞核内的作用机制。也就是以分子水平来研究维生素 D 的作用机制还是最近十几年的事情, 目前对维生素 D 的认识, 认为它已不是古典的维生素, 而是固醇类激素的一种。

如上所述, Deluca、Norman、Kodicek 等于 1971 年发现维生素 D₃ 在体内发挥生理作用的不是其本身, 而是在肝脏内经 25 羟化酶羟化后转变成为 $25-\text{OHD}_3$, 然后再到肾脏, 经肾脏 1 羟化酶羟化后转变为 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$, 也就是目前认为维生素 D 的最终活性型产物。

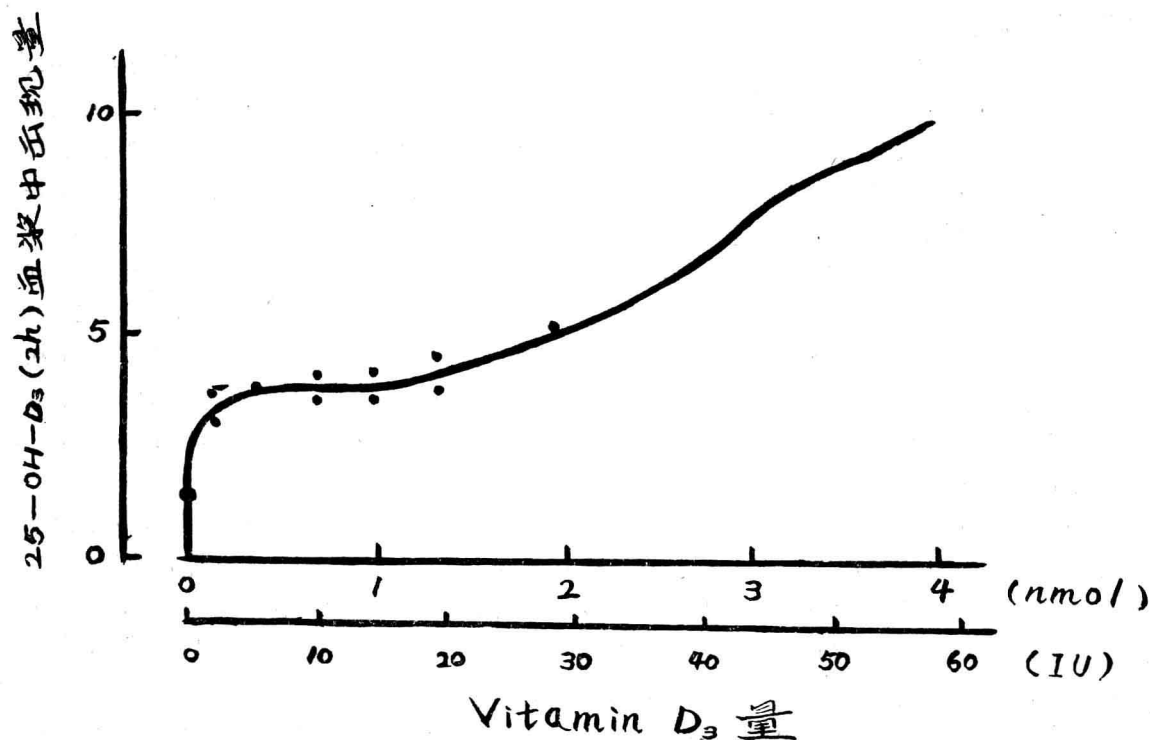
Lund 与 Deluca 通过对缺乏维生素 D 大白鼠静脉注射 10 单位的 $1.2\text{-}^3\text{H-D}_3$ 后进行硅胶柱层析法得到了维生素 D 的重要代谢活性产物, Blunt 证实为 $25-\text{OHD}_3$ 。

如何证实 $25-\text{OHD}_3$ 的转换是在肝脏进行的呢?

- 1) 对缺乏维生素 D 大白鼠静脉注射 $1.2\text{-}^3\text{H-D}_3$ 时, 首先在肝脏出现放射能的集聚。
- 2) 对摘除肝脏的大白鼠投给 $^3\text{H-D}_3$ 时, 血清中不出现 $^3\text{H-}25-\text{OHD}_3$ 。
- 3) 用 $1.2\text{-}^3\text{H-D}_3$ 灌注肝脏时, 在灌流液中出现 $^3\text{H-}25-\text{OHD}_3$ 。

4) 把肝匀浆与 $1,2\text{-}^3\text{HD}_3$ 在体外做培养能生成 $^3\text{H}\text{-}25\text{-OHD}_3$ 。这就充分说明 25-OHD_3 是在肝脏生成的。 25-OHD_3 的生成是由 25-OHD_3 的生成量调节的, 即接受所谓 25-OHD_3 的负反馈调节。这种说法虽然曾被否定, 但据最新的文献报告, 仍然认为 25 位碳原子的羟化反应是接受 25-OHD_3 的量所调节。铃木等对缺乏维生素 D 大白鼠投给维生素 D_3 , 测定血中出现 25-OHD_3 量时, 发现投给量达到 2~3 单位之前时, 25-OHD_3 生成量迅速地增加, 以致达到饱和。当投给量达到 20 单位之前时, 即便投给量由 3 单位到 20 单位不断增加, 但是 25-OHD_3 的生成量保持一定, 不再增加。当投给量达到 20 单位以上, 还不断增加时, 25-OHD_3 的生成量再次出现缓慢地增加。也就是维生素 D_3 的 25 位羟化反应, 随着投给量的增加明显地出现两个反应阶段。这说明给以生理水平的维生素 D_3 时, 25 羟化反应是以维生素 D_3 为特异的酶系统进行的, 所以速度非常快, 并且很快达到饱和。当投给非生理的超剂量维生素 D_3 时是通过其它非特异性的酶系统进行羟化反应生成 25-OHD_2 的。

表 1 25-OH-D_3 生成情况



负反馈作用非常重要, 因为它能精确地调节血浆中 25-OHD_3 的浓度, 有人认为如超过生理要需量 ($20.0 \pm 2.0 \sim 24.4 \pm 2.7 \text{mg/ml}$) 的三倍, 则停止 25-OHD_3 的合成。摄入的维生素 D 可有很大的变动, 而 25-OHD_3 的浓度仍然维持在正常范围。的确可以给人正常需要量的 1000 倍维生素 D_3 , 但 25-OHD_3 的浓度只增加三倍。这种高度的负反馈调节, 显然在维生素 D_3 浓度过高的情况下, 可以防止其过强作用和中毒现象的发生。也就是这个控制系统能减少维生素 D 中毒的危险性。这个控制系统能使多余的维生素 D 保存起来, 需要时才转变为活性代谢产物, 因此不需要每日服用维生素 D, 甚至不需要每周服用维生素 D。Rosenstreich 等对

维生素 D 在体内贮藏，曾做过详细的实验，证实 D 的主要贮藏部位是脂肪组织，他们曾给维生素 D₃ 缺乏的白鼠 2000iu，用三个月时间追踪观察其贮藏及衰减过程。

25-OHD₃ 的生理作用是促进骨的钙化、DNA 的合成、提高 ATP 水平和维持肌张力。

Kodicek、Norman 于 1969 年分别指出，维生素 D 的活性型并不是 25-OHD₃ 而是别的什么代谢产物，1971 年 Kodicek 与 Deluca 几乎同时鉴定出 1,25-(OH)₂D₃。即在肝内生成的 25-OHD₃ 还要送到肾脏，在肾脏受 1 羟化酶的作用，生成 1,25-(OH)₂D₃。在代谢中促进 1,25-(OH)₂D₃ 合成的有甲状旁腺激素、生长激素、催乳素、低钙 (9mg/100ml 以下) 和低磷。抑制其合成的有降钙素、高钙 (10mg/100ml 以上)，高磷和摘除甲状旁腺时。

总之，在肾小管细胞生成 1,25-(OH)₂D₃，甲状旁腺素起到促进作用，降钙素则起到抑制作用，可以认为甲状旁腺素及降钙素是 1,25-(OH)₂D₃ 的调节激素，也就是它的上一级激素。1,25-(OH)₂D₃ 对肾小管细胞的 1 羟化酶有着直接的反馈调节，同时也作用于甲状旁腺，抑制甲状旁腺素的分泌来调节 1,25-(OH)₂D₃ 的生成。

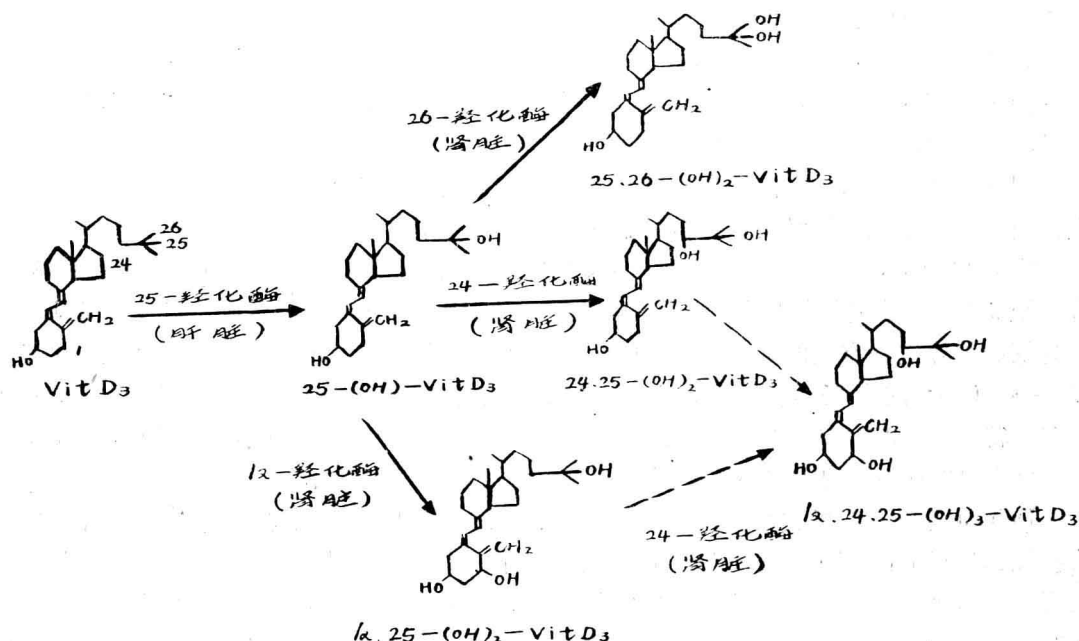
在抑制合成的条件下，合成非活性代谢产物 24,25-(OH)₂D₃。一般在代谢中仅有部分的 25-OHD₃ 合成为 1,25-(OH)₂D₃，而大部分转变为 24,25-(OH)₂D₃，1,25-(OH)₂D₃ 的作用是增进小肠对钙，磷的吸收和运输，促进钙盐的溶出，促进类骨组织钙化，促进碱性磷酸酶的合成，它对肾小管回吸收磷的作用则很小。

24,25-(OH)₂D₃ 是 25-OHD₃ 在肾脏经 24 羟化酶的作用下，在 24 位碳原子上羟化形成 24,25-(OH)₂D₃。据最新报导，它能抑制甲状旁腺素的分泌，间接调节 1,25-(OH)₂D₃ 的合成。24 羟化酶除在肾脏外，在小肠、软骨等组织中也有发现。

近年报导肾脏还有 26 羟化酶，可以使 25-OHD₃ 在 26 位碳原子上羟化形成 25,26-(OH)₂D₃，其生理作用尚不清楚。

此外，24,25-(OH)₂D₃ 在肾脏可经 1 羟化酶再羟化，生成 1,24,25-(OH)₃D₃。1,25-

维生素 D 的代谢径路



$(\text{OH})_2\text{D}_3$ 在肾脏经 24 羟化酶再羟化也能合成 $1,24,25-(\text{OH})_3\text{D}_3$ 。 $1,24,25-(\text{OH})_3\text{D}_3$ 的生理作用是增强小肠对钙的吸收,但对小肠磷的吸收和对骨的钙、磷动员无作用, $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 半衰期为数小时。 1 羟化酶除在肾脏外,近年在胎盘组织和牛的乳房中也发现其存在。

维生素 D 发挥作用不仅需要经过活性化过程,在体内还需要有输送 D 及其代谢产物的结合蛋白(DBP)。同时靶细胞还需要有受体蛋白,即在细胞核的染色质上需要存在维生素 D 的受体蛋白。根据 Peterson 从人的血浆中鉴定出维生素 D_3 的特异结合蛋白,在电泳上表现为 α_1 -球蛋白,迁移率分子量为 53,000,血中浓度约为 $5\mu\text{g}/1\text{ml}$,过去认为人、白鼠、猪的维生素 D 结合蛋白是 α_2 -球蛋白,但根据 Peterson 最近的研究证实了人的 α_1 -球蛋白部分和维生素 D 有特异的结合。Haddad 等又在人体通过静脉给 25-OHD_3 后,对血浆球蛋白以 Sephadex G-100 (交联普聚糖 G-100) 进行分子量测定,发现分子量 40,000~45,000,用蔗糖密度梯度超离心法为 3.1S 的蛋白质和 ^3H - 25-OHD_3 结合,此蛋白虽和 25-OHD_3 特异性结合,也可以和维生素 D_3 结合,但和 25-OHD_3 的结合亲和性最强。有人认为维生素 D、 25-OHD_3 、 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 都由同一种 DBP 输送,也有人认为与维生素 D_3 结合的蛋白,虽然也能与 25-OHD_3 结合,与 25-OHD_3 结合的蛋白也能与维生素 D_3 结合,但是一般认为进入血浆中的维生素 D_3 以 8.1S 脂蛋白为主进行结合运输,在肝脏代谢生成的 25-OHD_3 与 6.8S α -球蛋白结合进行运输。至于和 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 结合的蛋白尚不清楚。

目前已明确 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的受体蛋白和其它类固醇激素受体一样,存在于靶细胞的细胞浆和细胞核中, $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 被输送到肠管,骨等靶细胞,经过扩散,通过细胞膜进入细胞浆,与细胞浆内的 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 受体结合形成 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 受体复合体,这个复合体进入细胞核,再同核内的 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 受体结合,这个复合体作为脱氧核糖核酸(DNA)进行复制、转录,形成 RNA 模板透过细胞核膜到细胞浆,信使 RNA 和核糖蛋白体进行蛋白合成,即合成细胞内钙结合蛋白(CaBP)。钙结合蛋白浓集在肠粘膜细胞的刷状缘,增加细胞对钙的通透性,此钙结合蛋白在肠管对钙的吸收上起重要作用。在投给维生素 D 时,肠粘膜合成钙结合蛋白增加。这些受体蛋白的分子量为 40,000~90,000。小肠粘膜细胞与骨细胞的 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 受体很相似,可能为同一种蛋白。

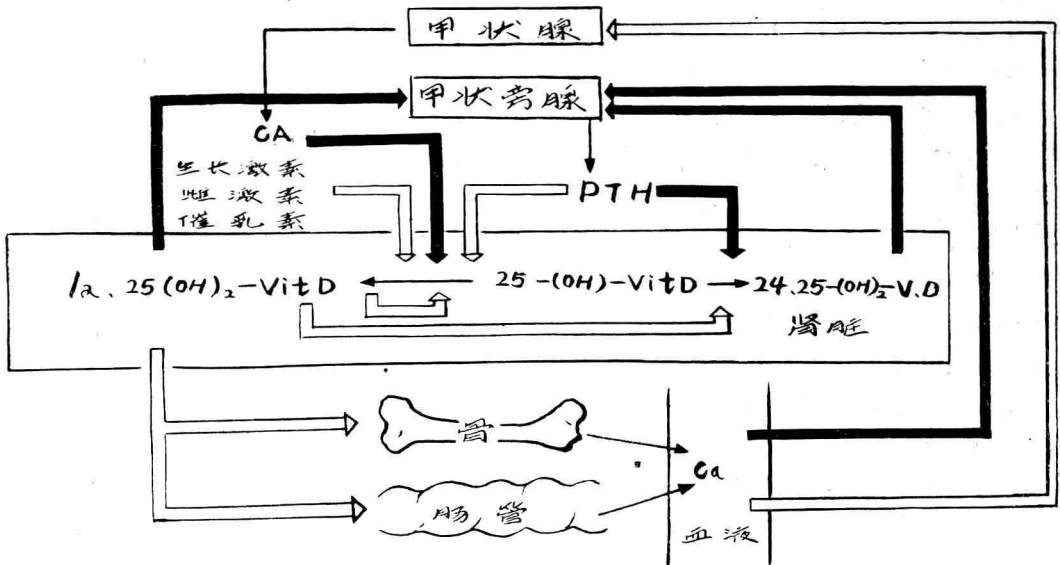
$1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 有促进钙依赖性 ATP 分解酶(Ca-ATPase)的合成。肠粘膜细胞吸收钙是需要能量供应的主动输送过程,供给能量靠钙依赖性 ATP 分解酶分解 ATP 为 ADP 来供给能量,肠管磷的吸收和骨钙的溶出,也同样通过蛋白质合成过程来进行的。

现在回顾一下历史,因为当时已经发现从 DNA 向 mRNA 的转录阻剂放射菌素 D 可完全阻断从小肠增强钙的吸收和骨盐溶解这样一个生理作用。

Zull 与 Deluca 首先通过放线菌素 D 实验,证实放射菌素 D 结合在 DNA 的鸟嘌呤的部分,阻碍 DNA 的遗传信息向 mRNA 的传递,从而影响 mRNA 的生成,以致小肠粘膜细胞和骨细胞与输送钙有关的某种蛋白质的合成上需要一定的时间。但是,放射菌素 D 不抑制 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的小肠运输作用。这个事实说明放射菌素 D 在维生素 D 代谢中,只阻碍 25-OHD_3 转变为 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 这一环节,而不影响 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 对小肠的作用,这说明 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 对小肠的作用不需要形成新的核糖核酸和新的蛋白质。

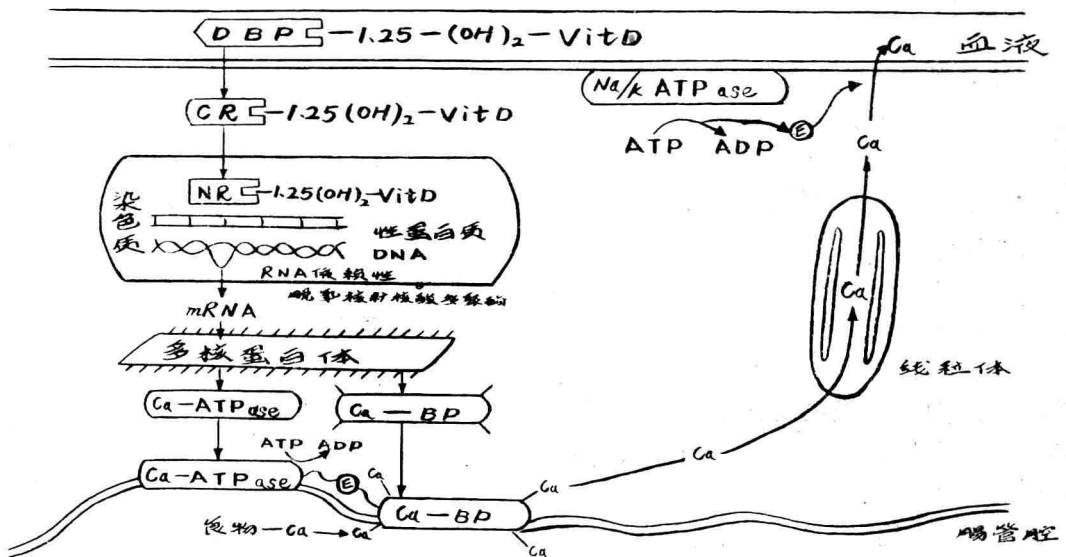
Deluca 等以大白鼠作实验,先注射氚标记的维生素 D_3 ,继而将各组织用氯仿提纯,然后将提纯物进行硅酸层析,发现在维生素 D_3 发生作用以前就产生许多维生素 D_3 代谢物,这个层析中有四个成分,峰 III 为未转变的维生素 D_3 ;峰 I 为维生素 D_3 酯和长链脂酸;峰 II 尚未被鉴定, I、II 两峰的浓度都很低,可能均无生理作用;峰 IV 被证实有抗佝偻病的作用,1968

25-(OH)-Vit.D的代谢调节



注：促进作用 $\Rightarrow$ 抑制作用 $\rightarrow$

1,25-(OH)₂-Vit.D的作用机制



注：DBP 维生素D转运蛋白 CR 1,25-(OH)₂-VD受体 NR 核受体

年鉴定出峰Ⅳ为 25-OHD₃。以后 Deluca 等以氘标记的 25-OHD₃ 注射给动物后, 在小肠粘膜层析中发现两个峰: 峰Ⅴ和峰Ⅶ。如果预先注射放线菌素 D, 峰Ⅴ即不出现, 如果在 25-OHD₃ 注射后才应用放射菌素 D, 峰Ⅴ仍能出现。这说明为完成从 25-OHD₃ 转变为峰Ⅴ的过程, 在体内必需合成新的核糖核酸以产生合成峰Ⅴ所需的酶系。但放射菌素 D 只阻碍 25-OHD₃ 转变为 1,25-(OH)₂D₃ 这一环节, 而不影响 1,25-(OH)₂D₃ 对小肠的作用, 这就说明, 1,25-(OH)₂D₃ 对小肠的作用不需形成新的核糖核酸和新的蛋白质。

有关维生素 D 及其代谢产物被吸收到核的那一部分也有过争论。Deluca 学派曾主张存在于核膜, Norman 学派则认为结合于核内染色质, 但以后 Deluca 等又发表了维生素 D 及其代谢产物是要进入核内的。

现在复习一下和维生素 D 无关的属于固醇类激素的雌激素与睾丸酮等, 它们可以在其靶器官促进 DNA 向 mRNA 的合成。雌激素在胞浆中和 9S 的雌激素受体结合, 转送到核内时, 和 4.5S 的受体结合。这一事实和维生素 D 有促进乳清酸向 RNA 吸收的实验结果来看, 维生素在细胞内可能也存在一种固醇类激素样的过程, 从而进行了维生素 D 的受体蛋白的探索研究。有人用维生素 D 缺乏白鼠的 10,5000×9 上清和 ³H-D₃ 在 2℃ 下使其反应 20 分钟后, 再用 SephadexG-200 凝胶滤过, 在洗脱的部分可以获得 ³H 高峰。此部分经蔗糖密度梯度超离心时判明为 13S 蛋白, 对维生素 D 呈特异性结合, 不能被胆固醇、17β-雌二醇、睾丸酮所替换。

通过 SephadexG-200 在小肠粘膜的上清部分, 证明分别存在结合 25-OHD₃ 及 1,25-(OH)₂D₃ 部分。把 ³H-D₃ 做体内实验, 投给白鼠时, 显示出与 25-OHD₃ 及 1,25-(OH)₂D₃ 结合部分, 在相应的位置上看到高峰。这是 ³H-D₃ 在体内代谢为 25-OHD₃ 或 1,25-(OH)₂D₃ 的结果。

另一方面, 使核部分的 0.3 克分子 KCl 提纯物与 ³H-D₃ 反应时和含有 DNA、RNA 10S 的蛋白结合, 核本身与 ³H-D₃ 反应后进行 0.3 克分子 KCl 提取时看不到结合, 这提示把 ³H-D 吸收到核内需要某种的协助。事先把 ³H-D₃ 结合的上清与核在 37℃ 的条件下反应, 则表现出 ³H-D₃ 随时间的推移向核内转送, 此反应在 2℃ 时不发生, 并且不加上清只用 ³H-D₃ 和核在一起保温也看不到向核内转移。这一事实也和雌激素相同, 当向核内转移时, 需要上清的结合蛋白。在核部分含有的维生素 D 主要是活性型 1,25-(OH)₂D₃。25-OHD₃ 和 1,25-(OH)₂D 都有各自的结合蛋白。从这些实验结果来看, 就说明维生素 D 在实现活性化过程中, 向小肠粘膜输送活性物质时, 需要和细胞内的受体蛋白结合, 来向核内输送。

有人实验, 把 0.5μg 的 (1-³H, 4-¹⁴C)-D₃ 投给维生素 D 缺乏的鸡雏来观察在骨细胞内的分布, 发现吸收到核内的量最多, 值得注意的是在细胞浆内 25-(OH)₂D₃ 占 66%, 核内 1,25-(OH)₂D₃ 占 77%。另外, 森内等用 2,000iu 的 ³H-D₃ 投给白鼠, 并用同位素自显影术观察, 证实 ³H 的感光银粒子聚合于线粒体和微粒体膜的部分。对核来说, 则被吸收到核的内部。吸收到核内的 ³H-D₃ 或其它代谢产物这一事实, 这对阐明维生素 D 的作用机理上, 提供重要的线索。

如上所述, 维生素 D₃ 羟化成 25-OHD₃ 是在肝脏内进行的。但是有人报告把肾匀浆和维生素 D₃ 加在一起保温, 可生成 25-OHD₃ 及 1,25-(OH)₂D₃, 说明在肾脏也有维生素 D-25 羟化酶。25 羟化酶需要胞浆因子、氧、Mg²⁺、NaOH 及 NADPH。25-OHD₃ 被输送到肾脏, 在肾脏近端肾小管细胞线粒体的 1 羟化酶的作用下羟化为 1,25-(OH)₂D₃。这个反应除需要还原型辅酶 I, 细胞色素 450、氧分子外还需要磷酸盐。